

大黄酸对2型糖尿病模型大鼠的保护作用[△]

胡江*, 缪菁, 段淑芳, 王亚丽, 李能娟, 邹玉婷(浙江中医药大学附属第二医院内分泌科, 杭州 310005)

中图分类号 R285;R587 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)23-2113-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.23.01

摘要 目的:研究大黄酸对2型糖尿病模型大鼠的保护作用。方法:腹腔注射链脲佐菌素联合高脂饲养以复制大鼠2型糖尿病模型。实验分为正常对照(等容生理盐水)组、模型(等容生理盐水)组、吡格列酮(10 mg/kg)组、大黄酸(100 mg/kg)组。灌胃给药,每天1次,连续8周。测定大鼠尿量(UV)、体质量(BW)、肾质量(KW)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(Fins)、肌酐(Cr)含量,尿蛋白(UPRO)、尿白蛋白(UALB)量,计算肾脏肥大指数(KW/BW)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、尿蛋白/肌酐比值(PCR)、尿白蛋白/肌酐比值(ACR)、内生肌酐清除率(Ccr)。结果:与正常对照组比较,模型组大鼠UV、BW、KW、TG、TC、FPG、FINS、Cr、UPRO、UALB量增加,KW/BW、HOMA-IR、PCR、ACR、Ccr升高,差异有统计学意义($P<0.01$);与模型组比较,大黄酸组大鼠KW、TG、TC、FPG、Fins、UPRO、UALB、Cr量减少,KW/BW、Ccr升高,HOMA-IR、PCR、ACR降低,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论:大黄酸具有降低2型糖尿病模型大鼠尿蛋白排泄的作用,其机制可能与改善胰岛素抵抗有关。

关键词 糖尿病肾病;大鼠;大黄酸;尿蛋白排泄;胰岛素抵抗

Effects of Rhein on Urinary Protein Excretion in Type 2 Diabetic Model Rats

HU Jiang, MIAO Jing, DUAN Shu-fang, WANG Ya-li, LI Neng-juan, ZOU Yu-ting (Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of rhein on urinary protein excretion in diabetic rats. METHODS: The diabetic model was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) and high-fat diet. The test were randomly divided into normal control group (constant volume of normal saline), model group (constant volume of normal saline), pioglitazone group (10 mg/kg) and rhein group (100 mg/kg). They were given relevant medicine intragastrically once a day for consecutive 8 weeks. The urinary production (UV), body weight (BW), kidney weight (KW), blood triglycerides (TG), blood cholesterol (TC), fasting glucose (FPG), fasting insulin (Fins), serum creatinine (Cr), urine protein (UPRO) and urine albumin (UALB) were all determined, and renal hypertrophy index (KW/BW), insulin resistance index (HOMA-IR), creatinine clearance rate (Ccr), urine protein-to-creatinine ratio (PCR) and urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR) were calculated. RESULTS: Compared with normal control group, above all index of model group increased; there was statistical significance ($P<0.01$). Compared with model group, the level of KW/BW and Ccr in rhein group increased while other index decreased; there was statistical significance ($P<0.01$ or $P<0.05$). CONCLUSIONS: Rhein can reduce urinary protein excretion in diabetic rats; its mechanism may be related to the improvement of insulin resistance.

KEYWORDS Diabetic nephropathy; Rats; Rhein; Urinary protein excretion; Insulin resistance

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一。大约15%~20%的1型糖尿病和30%~40%的2型糖尿病患者将发生终末期肾病^[1], DN已成为透析和肾移植的主要原因。最新流行病学调查显示,我国糖尿病的患病率已达11.6%^[2], DN的防治任务形势严峻。DN发生发展的确切机制尚不明确,通过改善胰岛素抵抗降低蛋白尿成为近年DN防治研究的热点。噻唑烷二酮类药物如吡格列酮除了降低血糖以外,还能够改善血脂谱,增加胰岛素的敏感性并减少尿蛋白的排泄,具有潜在的肾脏保护作用^[3-4]。大黄酸作为单萜核类1,8-二羟蒽醌衍生物,是大黄的主要活

性成分,已有动物实验表明大黄酸有减轻体质量(BW),改善糖脂代谢紊乱,具有肾脏保护作用^[5]。本研究观察了大黄酸对2型糖尿病模型大鼠的保护作用,探讨其治疗糖尿病肾病可能的作用机制。

1 材料

1.1 仪器

全血血糖仪(德国罗氏公司);7020型全自动生化分析仪(日本日立公司);MDF-382E型超低温冰箱(日本三洋公司);22R型低温高速离心机(德国Heraeus公司)。

1.2 药品与试剂

吡格列酮片(天津武田药品有限公司,批号:20121013);大黄酸(批号:20121220,纯度:≥98%)、链脲佐菌素(批号:20121028)均购自上海源叶生物科技有限公司;大鼠尿蛋白、

[△]基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(No.LY12H07004)

*副主任医师。研究方向:糖尿病慢性并发症。电话:0571-85288223。E-mail:qzhujiang@126.com

白蛋白测试盒(美国Bio-Rad公司)。

1.3 动物

SPF级SD大鼠68只,♂,体质量(200±240)g,由中国科学院上海实验动物中心提供[实验动物使用许可证号:SCXK(沪)2003-0003]。SPF级屏障系统大鼠实验饲养室,温度:(23±1)℃,相对湿度:50%~70%,光照:150~200 lx,12 h明暗交替(早6:00—晚18:00),噪声:<50 dB。喂养方式:大鼠饲养笼中给予充足的水和饲料,自由饮水进食,每笼饲养3只大鼠。普通饲料:大鼠全价营养颗粒饲料。高脂高糖饲料:在普通饲料中增加10%猪油、10%蔗糖、5%蛋黄、1.0%胆固醇,并用Co⁶⁰辐照灭菌(江苏省协同医药生物工程有限责任公司)。

2 方法

2.1 复制模型与分组、给药

68只SD大鼠,适应性饲养1周,按随机数字表分为正常对照组8只和实验组60只。正常对照组大鼠给予普通饲料喂养,实验组大鼠给予高脂高糖饲料喂养2周后,禁食不禁水12 h,然后ip链脲佐菌素(3%)35 mg/kg以复制大鼠2型糖尿病模型。1周后实验组大鼠禁食不禁水8 h,尾静脉采血测定血糖,筛选血糖≥16.7 mmol/L的大鼠用于实验^[6],将复制模型成功的2型糖尿病模型大鼠随机均分为模型(等容生理盐水)组、吡格列酮(10 mg/kg)组和大黄酸(100 mg/kg)组,ig给药,每天1次,连续8周^[7-8]。

2.2 指标的检测

观察各组大鼠的BW、活动及饮食变化。实验结束前1 d进行24 h代谢笼饲养(上午8:00—次日上午8:00),每笼1只,根据标记编号记录大鼠的24 h饲料量、饮水量、尿量(UV),测定尿蛋白(UPRO)、尿白蛋白(UALB)、尿肌酐(Cr)。称定大鼠BW,用3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)ip麻醉后打开腹腔腔静脉取血标本,游离双侧肾脏称质量(KW)。采用全自动生化分析仪检测大鼠血清中空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(Fins)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、肌酐(Cr)。计算肾脏肥大指数(KW/BW)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、尿蛋白/肌酐比值(PCR)、尿白蛋白/肌酐比值(ACR)、内生肌酐清除率(Ccr)。

2.3 统计学方法

采用SPSS17.0软件处理分析实验数据。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表

示,多组间单因素比较先用单因素分析其正态分布,后以LSD法进行统计。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 大黄酸对模型大鼠UV、BW、KW、KW/BW的影响

与正常对照组比较,模型组大鼠UV、KW增加,KW/BW升高,BW减小,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,大黄酸组大鼠KW增加,KW/BW升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。大黄酸对模型大鼠UV、BW、KW、KW/BW的影响见表1。

表1 大黄酸对模型大鼠UV、BW、KW、KW/BW的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Effects of rhein on UV, BW, KW and KW/BW of model rats($\bar{x} \pm s$)

组别	n	UV,ml	BW,g	KW,g	KW/BW
正常对照组	8	15.81±7.63	461.0±36.55	2.90±0.19	0.63±0.04
模型组	20	132.66±19.40*	328.60±26.99*	3.53±0.25*	1.08±0.09*
吡格列酮组	20	123.10±27.39	324.70±30.34	3.40±0.27	1.06±0.14
大黄酸组	20	132.61±22.11	330.50±31.52	4.21±0.51#	1.28±0.17#

与正常对照组比较: * $P < 0.01$;与模型组比较: # $P < 0.01$

vs.normal control group: * $P < 0.01$;vs.model group: # $P < 0.01$

3.2 大黄酸对模型大鼠TG、TC、FPG、Fins、HOMA-IR的影响

与正常对照组比较,模型组大鼠TG、TC、FPG、Fins水平增加,HOMA-IR升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,大黄酸组大鼠TG、TC、FPG、Fins水平降低,HOMA-IR减小,差异有统计学意义($P < 0.01$)。大黄酸对模型大鼠TG、TC、FPG、Fins、HOMA-IR的影响见表2。

3.3 大黄酸对模型大鼠UPRO、PCR、UALB、ACR、Cr、Ccr的影响

与正常对照组比较,模型组大鼠UPRO、UALB、Cr含量增加,PCR、ACR、Ccr升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,大黄酸组大鼠UPRO、UALB、Cr含量减少,PCR、ACR、Ccr升高,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。大黄酸对模型大鼠UPRO、PCR、UALB、ACR、Cr、Ccr的影响见表3。

表2 大黄酸对模型大鼠TG、TC、FPG、Fins、HOMA-IR的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Effects of rhein on TG, TC, FPG, Fins and HOMA-IR of model rats($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TG,mmol/L	TC,mmol/L	FPG,mmol/L	Fins,mU/L	HOMA-IR
正常对照组	8	0.35±0.10	1.07±0.24	9.18±0.64	35.27±2.47	14.37±1.31
模型组	20	2.13±1.37*	13.92±5.93*	29.06±1.88*	39.83±3.03*	51.37±4.34*
吡格列酮组	20	0.69±0.16#	5.38±2.34#	23.65±2.27#	29.91±2.83#	31.36±3.38#
大黄酸组	20	1.04±0.26#	5.51±2.31#	25.64±2.37	31.15±2.10#	35.55±4.60#

与正常对照组比较: * $P < 0.01$;与模型组比较: # $P < 0.01$

vs.normal control group: * $P < 0.01$;vs.model group: # $P < 0.01$

表3 大黄酸对模型大鼠UPRO、PCR、UALB、ACR、Cr、Ccr的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Effects of rhein on UPRO, PCR, UALB, ACR, Cr and Ccr of model rats($\bar{x} \pm s$)

组别	n	UPRO,mg/24 h	PCR,mg/mmol	UALB,mg/24 h	ACR,mg/mmol	Cr,μmol/L	Ccr,ml/min
正常对照组	8	23.37±7.47	143.98±40.02	0.15±0.18	1.34±1.14	44.50±1.41	1.60±0.36
模型组	20	42.60±12.33*	333.53±86.80*	1.10±0.48*	7.33±2.30*	64.40±7.43*	1.69±0.38*
吡格列酮组	20	25.60±3.41##	179.52±90.13##	0.44±0.21##	3.60±1.53##	45.10±3.81##	2.64±0.72##
大黄酸组	20	27.01±5.25#	185.03±78.41##	0.75±0.13#	4.75±1.02#	59.0±9.78#	2.33±0.76#

与正常对照组比较: * $P < 0.01$;与模型组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

vs.normal control group: * $P < 0.01$;vs.model group: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

4 讨论

DN早期主要表现为肾小球血流动力学紊乱和肾脏肥大,出现进行性加重的蛋白尿,逐步降低的肾小球滤过率和伴随肾功能下降的肾纤维化,进入不可逆阶段并最终导致终末期肾病^[9]。因此, DN的防治主要集中于如何延缓或逆转早期的肾小球血流动力学紊乱。微量白蛋白尿是糖尿病患者出现肾损害的早期标志,也是大血管受损的标志。微量白蛋白尿与心血管疾病的发生和因心血管病致死事件密切相关,已成为其独立的危险预测因子,积极减少UPRO和微量UALB的治疗成为DN防治的主要目标^[10]。

严格的血糖血压控制可以缓慢DN的进展,而胰岛素抵抗与蛋白尿的发生及严重程度相关,并且这种相关性也可见于无高血压血糖正常的胰岛素抵抗人群中^[11],提示改善胰岛素抵抗对于治疗糖尿病肾病具有重要价值。肾小球足细胞是肾小球毛细血管壁的组成部分,其结构和功能的改变在糖尿病肾病蛋白尿和肾小球硬化的进程中起到了重要作用^[12-13],而足细胞作为胰岛素的效应细胞,其结构和功能改变与胰岛素信号传导障碍密切相关^[14-15]。吡格列酮是过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR γ)激动剂,可以逆转胰岛素抵抗,调控脂肪代谢和糖代谢,同时具有抗炎、减轻系膜区扩张和蛋白尿、防止肾小球硬化等作用,对于肾脏的保护作用独立于改善代谢紊乱^[16]。近期研究表明,吡格列酮能明显减少肾脏细胞变性、坏死和凋亡,尤其对于肾小球足细胞具有直接保护作用,从而为减少蛋白尿提供了细胞生物学依据^[17]。本研究显示,吡格列酮组大鼠胰岛素抵抗程度改善而蛋白尿排泄减轻,符合文献报道。

体内和体外研究证实,大黄酸可以抑制肾小球细胞外基质增生,减少黏连蛋白和胶原IV的过度合成,改善高凝状态及内皮细胞功能,减轻肾组织的损伤。目前有研究显示,在肥胖动物模型中,大黄酸能降低BW,明显减少脂肪含量,改善血脂谱,增加胰岛素敏感性^[18];大黄酸还能够增加机体胰岛素介导的葡萄糖摄入及降低碳水化合物在肠道的消化吸收,减轻糖毒性作用而逆转胰岛素抵抗^[19]。本研究结果提示,大黄酸组大鼠改善血脂紊乱、提高胰岛素敏感性及减轻UPRO排泄与吡格列酮组大鼠比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

本研究通过高脂饲养及低剂量链脲佐菌素ip以诱导2型糖尿病模型大鼠高糖高胰岛素血症状态,并存在血脂代谢紊乱及蛋白尿增多。研究显示,8周后吡格列酮组与大黄酸组大鼠糖脂代谢均明显改善,HOMA-IR明显降低,同时UPRO、UALB、PCR、ACR均明显减少,而Ccr有所升高,大黄酸能够降低2型糖尿病模型大鼠UPRO排泄。值得注意的是,大黄酸组大鼠KW、KW/BW、Cr较吡格列酮组升高,但Cr水平较模型组低,可能由于随着胰岛素抵抗程度改善,肾小球滤过率增加,血Cr水平逐渐降低;也可能由于大黄酸阻断了DN的病程进展,使大鼠肾脏处于相对高滤过状态而延缓血Cr的升高,模型组大鼠肾小球滤过率则由高滤过逐渐降低而血Cr逐渐升高。这些都需进一步深入研究。

DN发病率及患病率都在快速增长。当前,各种治疗药物都仅提供部分的肾脏保护作用,因此临床亟需能够阻止或延缓其进程的治疗药物。本研究显示,大黄酸能够降低蛋白尿,其机制可能与改善胰岛素抵抗有关,该结论为DN的防治提供了更多的选择。

参考文献

- [1] Schrijvers BF, De Vriese AS. Novel insights in the treatment of diabetic nephropathy[J]. *Acta Clin Belg*, 2007, 62(5):278.
- [2] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9):948.
- [3] Sarafidis PA. Thiazolidinediones and diabetic nephropathy: need for a closer examination[J]. *J Cardiometab Syndr*, 2007, 2(4):279.
- [4] Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, et al. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients[J]. *Diabetes*, 2005, 54(7):2206.
- [5] Gao Q, Qin WS, Jia ZH, et al. Rhein improves renal lesion and ameliorates dyslipidemia in db/db mice with diabetic nephropathy[J]. *Planta Med*, 2010, 76(1):27.
- [6] Gaikwad AB, Gupta J, Tikoo K, et al. Epigenetic changes and alteration of Fbn1 and Col3A1 gene expression under hyperglycaemic and hyperinsulinaemic conditions[J]. *Biochem J*, 2010, 432(2):333.
- [7] Gaikwad AB, Viswanad B, Ramarao P, et al. PPAR gamma agonists partially restores hyperglycemia induced aggravation of vascular dysfunction to angiotensin II in thoracic aorta isolated from rats with insulin resistance[J]. *Pharmacol Res*, 2007, 55(5):400.
- [8] Sheng NP, Hui HZ, Ai XF, et al. Protection of rhein on IgA nephropathy mediated by inhibition of fibronectin expression in rats[J]. *Indian J Pharmacol*, 2013, 45(2):174.
- [9] Yang J, Zhang D, Li J, et al. Role of PPAR gamma in renoprotection in Type 2 diabetes: molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *Clin Sci (lond)*, 2009, 116(1):17.
- [10] de Zeeuw D. Albuminuria: a target for treatment of type 2 diabetic nephropathy[J]. *Semin Nephrol*, 2007, 27(2):172.
- [11] Fornoni A. Proteinuria, the podocyte, and insulin resistance[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(21):2068.
- [12] Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2008, 4(1):39.
- [13] Reddy GR, Kotlyarevskaya K, Ransorn RF, et al. The podocyte and diabetes mellitus: is the podocyte the key to the origins of diabetic nephropathy[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008, 17(1):32.
- [14] Coward RJ, Saleem MA. Podocytes as a target of insulin[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2011, 7(1):22.
- [15] Diez-Sampedro A, Lenz O, Fornoni A, et al. Podocytopathy in diabetes: a metabolic and endocrine disorder[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(4):637.
- [16] Fogo AB. Potential for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists in progression: beyond metabolism[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008, 17(3):282.

芎姜超临界CO₂提取物透皮凝胶的经皮渗透研究^Δ

钦富华^{1*},董宇²,章建民²,王明军¹(1.浙江医药高等专科学校,浙江宁波 315100;2.浙江省中医药研究院,杭州 310007)

中图分类号 R283.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)23-2116-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.23.02

摘要 目的:研究川芎、炮姜超临界CO₂提取物透皮凝胶(简称芎姜超临界CO₂提取物凝胶)的经皮渗透性。方法:通过透皮扩散仪测定芎姜超临界CO₂提取物凝胶经离体大鼠皮肤的渗透性,分别以藁本内酯、6-姜酚为指标成分,高效液相色谱(HPLC)法测定药物含量求算累积渗透量(Q)与稳态透皮速率(J_s)。结果:芎姜超临界CO₂提取物凝胶中藁本内酯和6-姜酚均能有效经皮渗透,J_s分别为(47.57±3.77)、(8.29±1.47)μg/(cm²·h),14 h平均累积渗透百分数分别为(26.99±1.89)%和(14.40±1.18)%。结论:芎姜超临界CO₂提取物凝胶具有良好的经皮渗透性,经皮给药有望作为芎姜超临界CO₂提取物的一种新给药途径。

关键词 芎姜复方;超临界CO₂提取物;经皮给药;凝胶

Transdermal Penetration of Hydrogel Containing Xiongjiang CO₂-SFE *in vitro*

QIN Fu-hua¹, DONG Yu², ZHANG Jian-min², WANG Ming-jun¹ (1.Zhejiang Pharmaceutical College, Zhejiang Ningbo 315100, China;2.Zhejiang Academy of TCM, Hangzhou 310007, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the transdermal permeation of hydrogel containing CO₂-SFE of Ligusticum chuanxiong and Zingiber officinale (called Hydrogel containing Xiongjiang CO₂-SFE for short). METHODS: The transdermal permeation of Hydrogel containing Xiongjiang CO₂-SFE was determined by transdermal diffusion device, with ligustilide and 6-shogaol as indicators. Accumulative transdermal quantity and static percutaneous rate of drugs were determined by HPLC. RESULTS: The results showed that ligustilide and 6-shogaol could both permeate across the rat skin *in vitro*; static percutaneous rate of them were (47.57±3.77) μg/(cm²·h) and (8.29±1.47) μg/(cm²·h); 14 h average accumulative permeation percentages were (26.99±1.89)% and (14.40±1.18)%, respectively. CONCLUSIONS: The results show good transdermal permeation of Hydrogel containing Xiongjiang CO₂-SFE. The percutaneous administration is a potential route of administration for Xiongjiang CO₂-SFE.

KEYWORDS Xiongjiang compound; Supercritical CO₂-SFE; Percutaneous administration; Hydrogel

近年来,剖宫产率呈明显上升趋势,然而不少研究表明剖宫产术后子宫复旧明显差于自然分娩^[1]。子宫复旧不良将导致产后宫底下降缓慢、恶露增多、恶露持续时间延长,甚至发生产后出血或产褥感染。促进剖宫产术后子宫复旧,减少因子宫复旧不良导致的相关并发症,促进产妇产褥期康复,有其重要的临床意义。中医根据产后“瘀血内阻,多瘀多虚”的特点,以活血祛瘀、养血益气的治疗原则,对促进产后子宫复旧取得了一定的进展^[2-4]。

本课题组通过采用正交试验对傅氏生化汤中的关键药味和最佳剂量进行分析和筛选,得出了具有明显的促产后子宫复旧功效的芎姜复方(川芎和炮姜的比例为9:2, *m/m*)^[5],并采

用优化的超临界CO₂提取工艺进行提纯,优化提取条件为提取压力300 bar,提取时间1.5 h,提取温度60℃,解析温度70℃,得率4.1%^[6]。超临界CO₂提取物中川芎、炮姜的有效成分内酯和萜类的含量较高,药效较强,将芎姜复合物超临界提取物制成透皮给药制剂外贴或可达到收缩子宫,促产后子宫复旧的功效^[7]。本研究以藁本内酯和6-姜酚为川芎和炮姜的指标成分,考察芎姜超临界CO₂提取物凝胶的体外透皮性能,初步探讨其经皮给药的可行性。

1 材料

1.1 仪器

U3000型高相液相色谱(HPLC)仪(美国戴安公司);

[17] Miglio G, Rosa AC, Rattazzi L, *et al.* Protective effects of peroxisome proliferator-activated receptor agonists on human podocytes: proposed mechanisms of action[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 167(3):641.

[18] Sheng X, Wang M, Lu M, *et al.* Rhein ameliorates fatty

liver disease through negative energy balance, hepatic lipogenic regulation, and immunomodulation in diet-induced obese mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(5):E886.

[19] Choi SB, Ko BS, Park SK, *et al.* Insulin sensitizing and alpha-glucoamylase inhibitory action of sennosides, rheins and rhaponticin in Rhei Rhizoma[J]. *Life Sci*, 2006, 78(9):934.

(收稿日期:2014-01-01 修回日期:2014-03-03)

^Δ 基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(No.Y2080501);宁波市科技项目(No.2007A610078)

* 讲师。研究方向:药物制剂新剂型。E-mail: qinfh@mail.zjpc.net.cn